

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/715	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/53834 (43) Date de publication internationale: 3 décembre 1998 (03.12.98)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01035</p> <p>(22) Date de dépôt international: 25 mai 1998 (25.05.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/06551 28 mai 1997 (28.05.97) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): MARY, Véronique [FR/FR]; 15, rue du Parc aux Biches, F-91000 Evry (FR). PRATT, Jérémy [GB/FR]; 18, avenue Gambetta, F-94600 Choisy le Roi (FR). STUTZMANN, Jean-Marie [FR/FR]; 9, rue de l'Arche, F-94440 Villecresnes (FR). UZAN, André [FR/FR]; 35, avenue Victor Hugo, F-75116 Paris (FR). WAHL, Florence [FR/FR]; Chez M. Karoby, 5, rue de l'Ave Maria, F-75004 Paris (FR).</p> <p>(74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i></p>
<p>(54) Title: USE OF LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARINS FOR PREVENTING AND TREATING CEREBRAL EDEMAS</p> <p>(54) Titre: UTILISATION DES HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE POUR LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT DES OEDEMES CEREBRAUX</p> <p>(57) Abstract The invention concerns the use of low-molecular-weight heparins for preventing and treating cerebral edemas.</p> <p>(57) Abrégé Utilisation des héparines de bas poids moléculaire pour la prévention et le traitement des oedèmes cérébraux.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

UTILISATION DES HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE POUR LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT DES OEDEMES CEREBRAUX

La présente invention concerne l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire pour la prévention et le traitement des oedèmes cérébraux.

- 5 L'invention concerne également l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire pour la préparation d'un médicament utile pour la prévention et le traitement des oedèmes cérébraux.

L'héparine standard est un polysaccharide sulfaté de poids moléculaire moyen de 12000-15000 daltons isolé des muqueuses intestinales de boeuf,
10 de mouton et de porc. L'héparine est utilisée cliniquement pour la prévention et le traitement des désordres thromboemboliques mais cause parfois des hémorragies.

Depuis une dizaine d'années, l'héparine est progressivement remplacée par les héparines de bas poids moléculaire qui ne présentent plus ou à un degré
15 moindre l'inconvénient de faire saigner et ne nécessitent plus qu'une injection par jour au lieu de 2 à 3 injections par jour pour l'héparine standard. Ces héparines de bas poids moléculaire sont préparées notamment par fractionnement, dépolymérisation contrôlée de l'héparine ou par synthèse chimique. Elles présentent un rapport activité anti Xa/activité anti IIa
20 supérieur à 2.

Il a maintenant été trouvé que les héparines de bas poids moléculaire réduisent les oedèmes cérébraux.

Les oedèmes cérébraux représentent une conséquence aggravante majeure des accidents vasculaires cérébraux thromboemboliques, des hémorragies
25 cérébrales et des traumatismes du système nerveux central (traumatisme cérébral et trauma médullaire) mais également des arrêts cardiaques et/ou respiratoires, ou toute situation fonctionnellement équivalente quelle qu'en

soit l'origine (fibrillation ventriculaire, crise d'asthme maligne). Les oedèmes cérébraux peuvent également se rencontrer dans toute situation pathologique ou accidentelle de coma accompagnés d'une hypoperfusion du parenchyme cérébral. Les oedèmes cérébraux peuvent aussi accompagner
5 les tumeurs cérébrales, les irradiations et des infections bactériennes, virales et parasitaires du parenchyme cérébral.

Selon l'invention, on utilise de préférence une héparine de bas poids moléculaire ayant un poids moléculaire moyen compris entre 1000 et 10000 daltons, notamment entre 1500 et 6000 daltons et, en particulier, entre 4000
10 et 5000 daltons.

Elles peuvent être préparées par différents procédés à partir de l'héparine :

- fractionnement au moyen de solvants (FR2440376, US 4692435),
- fractionnement sur résine anionique (FR2453875),
- gel filtration (BARROWCLIFFE, Thromb. Res. 12, 27-36 (1977),
- 15 - Chromatographie d'affinité (US4401758),
- dépolymérisation contrôlée au moyen d'un agent chimique : acide nitreux (EP14184, EP37319, EP76279, EP623629, FR2503714, US4804652; WO813276), β élimination à partir d'un ester de l'héparine (EP40144, US5389618), périodate (EP287477), borohydrure de sodium (EP347588, EP380943), acide ascorbique (US 4533549); peroxyde d'hydrogène
20 (US4629699, US4791195), hydroxyde d'ammonium quaternaire à partir d'un sel d'ammonium quaternaire d'héparine (US4981955), hydroxyde de métal alcalin (EP380943, EP347588) ou par voie enzymatique (EP64452, US4396762, EP244235, EP244236; US 4826827; US 3766167); au moyen
25 d'irradiation (EP 269981).

Certaines peuvent également être préparées par synthèse chimique (US4801583, US4818816, EP165134, EP84999, FR2535306)

Parmi ces héparines de bas poids moléculaire, on peut citer plus particulièrement l'énoxaparine (DCI) commercialisée par RHONE-POULENC
5 RORER, la nadroparine (DCI) commercialisée par SANOFI, la parnaparine (DCI) commercialisée par OPOCRIN-ALFA, la reviparine (DCI) commercialisée par KNOLL, la daltéparine (DCI) commercialisée par KABI PHARMACIA, la tinzaparine (DCI) commercialisée par NOVO NORDISK, la danaparoïde (DCI) commercialisée par ORGANON, l'ardeparine (DCI)
10 développée par WYETH AYERST, la certoparine (DCI) commercialisée par SANDOZ et les produits en étude tels que le CY222 de SANOFI-CHOAY (Thromb. Haemostasis, 58 (1), 553 (1987)), le SR90107/ORG31540 de SANOFI-ORGANON (Thrombosis and Haemostasis, 74, 1468-1473 (1995)).

Préférentiellement, les héparines de bas poids moléculaire sont
15 constituées d'oligosaccharides ayant un acide 2-O-sulfo-4-énopyranosuronique à l'une de leurs extrémités.

Une héparine de bas poids moléculaire particulièrement avantageuse est obtenue par dépolymérisation d'un ester de l'héparine au moyen d'une base telle que la soude.

20 A - L'action préventive des héparines de bas poids moléculaire sur l'œdème a été déterminée chez le rat après lésion cérébrale photothrombotique selon le protocole suivant : des rats mâles Sprague Dawley (150-200g) (26 pour le groupe traité et 22 pour le groupe témoin) sont anesthésiés avec du chloral hydrate (400 mg/kg ip) et placés en contention stéréotaxique. La peau est
25 incisée pour révéler le crâne et une lumière froide (Bioblock 150W) est mise en contact avec le côté droit du crâne devant le lambda. Les héparines de bas poids moléculaire sont dissoutes dans une solution saline (NaCl 0,9%) et on poursuit de la manière suivante :

3 heures avant la lésion, on injecte, par voie sous cutanée, 2 mg/kg/5ml de l'héparine de bas poids moléculaire,
juste avant la lésion, on injecte par voie intraveineuse, 0,5mg/kg/5ml de l'héparine de bas poids moléculaire et immédiatement après, par voie sous
5 cutanée, 10mg/kg/5ml de colorant rose bengale dans une solution saline (0,9% NaCl),
la lésion est ensuite effectuée par illumination du crâne pendant 5 minutes puis la peau est suturée et les animaux sont remis dans leurs cages,
3 heures et 21 heures après la lésion, on injecte, par voie sous cutanée,
10 2mg/kg/5ml de l'héparine de bas poids moléculaire,
24 heures après la lésion, les animaux sont décapités et les cerveaux sont récupérés.

Des échantillons sont recueillis au site de la lésion et contralatéralement à la lésion en utilisant un foret en liège de 6 mm de diamètre. Le volume d'eau
15 des échantillons est déterminé par le rapport poids humide du tissu/ poids sec du tissu et l'oedème exprimé comme le pourcentage d'eau en excès sur l'échantillon lésioné comparé à l'échantillon de l'hémisphère contralatéral pour chaque rat. Les animaux témoins reçoivent du sérum physiologique dans les mêmes conditions.

20 Dans ce test, les héparines de bas poids moléculaire réduisent l'oedème d'environ 30%.

L'énoxaparine réduit l'oedème de 33%.

Ces résultats démontrent que les héparines de bas poids moléculaire ont un effet préventif sur l'oedème.

25 B - L'action curative des héparines de bas poids moléculaire sur l'oedème a été déterminée chez le rat après lésion cérébrale photothrombotique selon le protocole suivant : des rats mâles Sprague Dawley (200-240g) (20 pour le

groupe témoin et 12 et 8 pour les groupes traités) sont anesthésiés avec du chloral hydrate (400 mg/kg ip) et placés en contention stéréotaxique. La peau est incisée pour révéler le crâne et une lumière froide (Bioblock 150W) est mise en contact avec le côté droit du crâne devant le lambda. On injecte, par voie intraveineuse, 10mg/kg/5ml de colorant rose bengale dans du sérum physiologique. Le crâne est ensuite éclairé pendant 5 minutes. La peau est ensuite suturée. Les héparines de bas poids moléculaire sont dissoutes dans une solution saline (NaCl 0,9%) puis, soit 2 heures après la lésion, on injecte par voie intraveineuse 0,5mg/kg/5ml de l'héparine de bas poids moléculaire puis 15 minutes après, par voie sous cutanée, 2mg/kg/5ml de l'héparine de bas poids moléculaire, soit 6 heures après la lésion on injecte, par voie sous cutanée, 2 mg/kg/5ml de l'héparine de bas poids moléculaire. Les animaux sont remis dans leurs cages. 24 heures après la lésion, les animaux sont décapités et les cerveaux sont récupérés. Des échantillons sont recueillis au site de la lésion et contralatéralement à la lésion en utilisant un foret en liège de 6 mm de diamètre. Le volume d'eau est déterminé par le rapport poids humide du tissu/ poids sec du tissu et l'oedème exprimé comme le pourcentage d'eau en excès sur l'échantillon lésioné comparé à l'échantillon de l'hémisphère contralatéral pour chaque rat. Les animaux témoins reçoivent du sérum physiologique dans les mêmes conditions.

Dans ce test, les héparines de bas poids moléculaire réduisent l'oedème d'environ 30% lorsque l'héparine de bas poids moléculaire est injectée 2 heures ou 6 heures après la lésion.

L'énoxaparine réduit l'oedème de 33% dans les 2 cas.

Dans le même test mais dans lequel les héparines de bas poids moléculaire sont injectées 18 heures après la lésion (0,5mg/kg/5ml par voie intraveineuse puis 15 minutes plus tard 2 mg/kg/5 ml par voie sous cutanée), la réduction

de l'oedème est encore significative puisqu'elle est d'environ 10 à 30% (énoxaparine 23% et nadroparine 14%).

Ces résultats démontrent que les héparines de bas poids moléculaire ont un effet curatif sur l'oedème.

- 5 C - L'effet des héparines de bas poids moléculaire sur l'oedème cérébral est également démontré chez le rat sur l'oedème induit par un trauma selon la technique suivante : des rats mâles Sprague-Dawley (Charles River France) pesant 280-300 g (12 pour le groupe témoin et 12 pour le groupe traité) sont anesthésiés à l'halothane (1,5%) dans un mélange N₂O/O₂ (70/30) et placés
- 10 en contention stéréotaxique. L'épicrâne est incisé et un trou est effectué au moyen d'une perceuse dentée au niveau du cortex pariétal droit (coordonnées : 3,5 mm antérieur à 6 mm au-dessus de la ligne interaurale). Un tube de polyéthylène de 3 mm de diamètre intérieur est placé sur la dure mère, fixé dans la cavité crânienne avec du ciment dentaire et relié à une
- 15 valve solénoïde 5Danfoss Evsi 24v, 15W). La dure mère est gardée intacte. La valve est reliée à une pompe HPLC (Walters 590). Le système est rempli d'eau stérile et quand la pompe a atteint une pression de 3,8 à 4 bar, la percussion fluide de sévérité modérée (1,6-1,8 bar) est induite par une brève ouverture (20 ms) de la valve. Le tube est ensuite retiré, l'incision suturée et
- 20 les animaux sont remis dans leur cage dans une pièce chauffée à 26-28°C.

Les héparines de bas poids moléculaire dissoutes dans une solution saline (NaCl 0,9%) sont administrées de la manière suivante : 2 heures après la lésion : 0,5mg/kg/5ml IV bolus, 2 heures 15 minutes après la lésion : 2mg/kg/5ml SC, 6 heures après la lésion : 2 mg/kg/5ml SC, 24 heures après

25 la lésion : 2 mg/kg/5ml SC et 30 heures après la lésion : 2 mg/kg/5ml SC.

Au groupe témoin on administre 5 ml/kg d'une solution saline (NaCl 0,9%) dans les mêmes conditions.

Les animaux sont sacrifiés 48 heures après la lésion. L'oedème cérébral est évalué selon la technique poids humide/poids sec (24 heures à 100°C). L'oedème évalué comme la teneur en eau du cerveau est mesuré dans l'hippocampe et le cortex adjacent au site de lésion.

- 5 Dans ce test, les héparines de bas poids moléculaire réduisent d'au moins 40% l'oedème dans l'hippocampe et dans le cortex adjacent au site de lésion.

L'énoxaparine (LOVENOX^R) réduit l'oedème de 69% dans l'hippocampe et de 50% dans le cortex adjacent au site de lésion.

- 10 Les médicaments sont constitués par un sel (sodium ou calcium de préférence) d'une héparine de bas poids moléculaire sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie
- 15 intraveineuse, sous-cutanée, orale, rectale, topique ou pulmonaire (inhalation).

- Les compositions stériles pour administration intraveineuse ou sous-cutanée, sont généralement des solutions aqueuses. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants,
- 20 isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptique, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau
- 25 stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif est mélangé à un ou

plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un agent favorisant l'absorption orale, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylène-glycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 0,2 mg et 4 mg par kg par jour par voie sous-cutanée soit 14 à 280 mg par jour pour un adulte.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

La présente invention concerne également la méthode de prévention ou de traitement des oedèmes cérébraux chez l'homme comprenant

l'administration d'une quantité efficace d'une héparine de bas poids moléculaire.

REVENDICATIONS

- 1 - Utilisation d'une héparine de bas poids moléculaire pour la préparation d'un médicament utile pour la prévention et le traitement des oedèmes cérébraux.
- 5 2 - Utilisation selon la revendication 1 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire a un poids moléculaire moyen compris entre 1000 et 10000 daltons.
- 3 - Utilisation selon la revendication 1 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire a un poids moléculaire moyen compris entre 1500 et 6000
10 daltons.
- 4 - Utilisation selon la revendication 1 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire a un poids moléculaire moyen compris entre 4000 et 5000 daltons.
- 5 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4 pour laquelle l'héparine
15 de bas poids moléculaire est constituée d'oligosaccharides ayant un acide 2-O-sulfo-4-énopyranosuronique à l'une de leurs extrémités.
- 6 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire est obtenue par dépolymérisation d'un ester de l'héparine au moyen d'une base.
- 20 7 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire est l'énoxaparine (DCI).
- 8 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire la nadroparine (DCI).
- 9 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4 pour laquelle l'héparine de
25 bas poids moléculaire est la parnaparine (DCI).

- 10 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire est la reviparine (DCI).
- 11 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire est la daltéparine (DCI).
- 5 12 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire est la tinzaparine (DCI).
- 13 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire la danaparoïde (DCI).
- 14 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire est l'ardeparine (DCI).
- 10 15 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire est la certoparine (DCI).
- 16 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire est le CY222.
- 15 17 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire est le SR90107/ORG31540.

SN 09/752,926 B2
Mary et al (Eng. Abst.)
File: ST00001A-US

*English Abstract
of US 4,408,848*

PATENT OF INVENTION

VECTORS FOR TRANSFERRING NUCLEIC ACIDS, COMPOSITIONS
CONTAINING THEM AND THEIR USES

RHONE-POULENC RORER S.A.

ABSTRACT

The present invention relates to new vectors and to their use for transferring nucleic acids. More particularly, the invention relates to new vectors capable of directing nucleic acids towards cells or specific cellular compartments.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION

International Bureau

SN: 09/752,926

Mary et al

Translation of Ref. B-2

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International patent classification⁶: A61K 31/715	A1	(11) International publication number: WO 98/53834 (43) International publication date: 3 December 1998 (03.12.98)
(21) International application number: PCT/FR98/01035 (22) International filing date: 25 May 1998 (25.05.98) (30) Data relating to the priority: 97/06,551 28 May 1997 (28.05.97) FR (71) Applicant (for all designated States except US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (US only): MARY, Véronique [FR/FR]; 15, rue du Parc aux Biches, F-91000 Evry (FR). PRATT, Jérémy [GB/FR]; 18, avenue Gambetta, F-94600 Choisy le Roi (FR). STUTZMANN, Jean-Marie [FR/FR]; 9, rue de l'Arche, F-94440 Villecresnes (FR). UZAN, André [FR/FR]; 35, avenue Victor Hugo, F-75116 Paris (FR). WAHL, Florence [FR/FR]; Chez M. Karoby, 5, rue de l'Ave Maria, F-75004 Paris (FR). (74) Representative: MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).		(81) Designated states: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With the International Search Report. Before expiry of the period provided for amending the claims, will be republished if such amendments are received.
<p style="text-align: center;">As printed</p> (54) Title: USE OF LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARINS FOR PREVENTING AND TREATING CEREBRAL EDEMAS (54) Titre: UTILISATION DES HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE POUR LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT DES OEDEMES CEREBRAUX (57) Abstract The invention concerns the use of low-molecular-weight heparins for preventing and treating cerebral edemas. (57) Abrégé Utilisation des héparines de bas poids moléculaire pour la prévention et le traitement des oedèmes cérébraux.		

ONLY FOR INFORMATION

Codes used to identify the PCT member States on the flyleaves of the brochures in which international applications made under the PCT are published.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia-Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	Former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece			TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	ML	Mali	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MN	Mongolia	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MW	Malawi	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	MX	Mexico	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Netherlands	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NO	Norway	ZW	Zimbabwe
CI	Ivory Coast	KP	Democratic People's Republic of Korea	NZ	New Zealand		
CM	Cameroon			PL	Poland		
CN	China	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakhstan	RO	Romania		
CZ	Czech Republic	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
DE	Germany	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Denmark	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapore		

USE OF LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARINS FOR THE
PREVENTION AND TREATMENT OF CEREBRAL OEDEMAS

The present invention relates to the use of
5 low-molecular-weight heparins for the prevention and
treatment of cerebral oedemas.

The invention also relates to the use of
low-molecular-weight heparins for the preparation of a
medicament for the prevention and treatment of cerebral
10 oedemas.

Standard heparin is a sulphated
polysaccharide having an average molecular weight of
12,000-15,000 daltons which is isolated from bovine,
ovine and porcine intestinal mucous membranes. Heparin
15 is clinically used for the prevention and treatment of
thromboembolic disorders but sometimes causes
haemorrhages.

Over the past ten years, heparin has been
gradually replaced by low-molecular-weight heparins
20 which no longer exhibit or which exhibit to a lesser
degree the disadvantage of causing bleeding and which
now require only one injection per day instead of 2 to
3 injections per day for standard heparin. These low-
molecular-weight heparins are prepared in particular by
25 fractionation, controlled depolymerization of heparin
or by chemical synthesis. They have an anti-Xa
activity/anti-IIa activity ratio greater than 2.

It has now been found that low-molecular-
weight heparins reduce cerebral oedemas.

Cerebral oedemas represent a major aggravating consequence of thromboembolic cerebrovascular accidents, of cerebral haemorrhages and of traumas of the central nervous system (cerebral
5 trauma or medullary trauma) but also of cardiac and/or respiratory arrests, or any functionally equivalent situation regardless of its origin (ventricular fibrillation, malignant asthma attack). Cerebral oedemas can also be found in any pathological or
10 accidental situation of coma accompanied by hypoperfusion of the cerebral parenchyma. Cerebral oedemas may also accompany cerebral tumours, irradiations and bacterial, viral and parasitic infections of the cerebral parenchyma.

15 According to the invention, a low-molecular-weight heparin having an average molecular weight of between 1000 and 10,000 daltons, in particular between 1500 and 6000 daltons, and in particular between 4000 and 5000 daltons is preferably used.

20 They can be prepared by various processes from heparin:

- fractionation by means of solvents (FR 2,440,376, US 4,692,435),
- fractionation on an anionic resin (FR 2,453,875),
- 25 - gel filtration (BARROWCLIFFE, Thromb. Res. 12, 27-36 (1977)),
- affinity chromatography (US 4,401,758),
- controlled depolymerization by means of a chemical agent: nitrous acid (EP 14184, EP 37319, EP 76279,

EP 623629, FR 2,503,714, US 4,804,652; WO 813276),
β-elimination from a heparin ester (EP 40144,
US 5,389,618), periodate (EP 287477), sodium
borohydride (EP 347588, EP 380943), ascorbic acid
5 (US 4,533,549); hydrogen peroxide (US 4,629,699,
US 4,791,195), quaternary ammonium hydroxide from a
quaternary ammonium salt of heparin (US 4,981,955),
alkali metal hydroxide (EP 380943, EP 347588) or by an
enzymatic route (EP 64452, US 4,396,762, EP 244235,
10 EP 244236; US 4,826,827; US 3,766,167); by means of
irradiation (EP 269981).

Some can also be prepared by chemical
synthesis (US 4,801,583, US 4,818,816, EP 165134,
EP 84999, FR 2,535,306).

15 Among these low-molecular-weight heparins,
there may be mentioned more particularly enoxaparin
(INN) marketed by RHONE-POULENC RORER, nadroparin (INN)
marketed by SANOFI, parnaparin (INN) marketed by
OPOCRIN-ALFA, reviparin (INN) marketed by KNOLL,
20 dalteparin (INN) marketed by KABI PHARMACIA, tinzaparin
(INN) marketed by NOVO NORDISK, danaparoid (INN)
marketed by ORGANON, ardeparin (INN) developed by WYETH
AYERST, certoparin (INN) marketed by SANDOZ and
products under study such as CY222 from SANOFI-CHOAY
25 (Thromb. Haemostasis, 58 (1), 553 (1987)),
SR90107/ORG31540 from SANOFI-ORGANON (Thrombosis and
Haemostasis, 74, 1468-1473 (1995)).

Preferably, the low-molecular-weight heparins consist of oligosaccharides having a 2-O-sulpho-4-enopyranosuronic acid at one of their ends.

A particularly advantageous low-molecular-weight heparin is obtained by depolymerization of a heparin ester by means of a base such as sodium hydroxide.

A - The preventive action of low-molecular-weight heparins on oedema was determined in rats after photothrombotic cerebral lesion according to the following protocol: male Sprague-Dawley rats (150-200 g) (26 for the treated group and 22 for the control group) are anaesthetized with chloral hydrate (400 mg/kg ip) and placed under stereotaxic frame. The skin is incised to reveal the skull and a cold light (Bioblock 150W) is brought into contact with the right-hand side of the skull in front of the lambda. The low-molecular-weight heparins are dissolved in a saline solution (0.9% NaCl) and the procedure is continued as follows:

3 hours before the lesion, 2 mg/kg/5 ml of low-molecular-weight heparin are injected by subcutaneous route,
just before the lesion, 0.5 mg/kg/5 ml of low-molecular-weight heparin is injected by the intravenous route, and immediately after, 10 mg/kg/5 ml of rose bengal dye in a saline solution (0.9% NaCl) are injected by the subcutaneous route,

the lesion is then made by illuminating the skull for 5 minutes and then the skin is sutured and the animals are returned to their cages,

3 hours and 21 hours after the lesion, 2 mg/kg/5 ml of low-molecular-weight heparin are injected by the subcutaneous route,

24 hours after the lesion, the animals are decapitated and the brains are recovered.

Samples are collected at the site of the lesion and contralaterally to the lesion using a cork borer 6 mm in diameter. The volume of water in the samples is determined by the tissue wet weight/tissue dry weight ratio and the oedema expressed as the percentage of excess water on the lesioned sample compared with the sample from the contralateral hemisphere for each rat. The control animals receive physiological saline under the same conditions.

In this test, the low-molecular-weight heparins reduce the oedema by about 30%.

Enoxaparin reduces the oedema by 33%.

These results demonstrate that low-molecular-weight heparins have a preventive effect on oedema.

B - The curative action of low-molecular-weight heparins on oedema was determined in rats after photothrombotic cerebral lesion according to the following protocol: male Sprague-Dawley rats (200-240 g) (20 for the control group and 12 and 8 for the treated groups) are anaesthetized with chloral hydrate (400 mg/kg ip) and placed in a stereotaxic

frame. The skin is incised to reveal the skull and a cold light (Bioblock 150W) is brought into contact with the right-hand side of the skull in front of the lambda. 10 mg/kg/5 ml of rose bengal dye in physiological saline are injected by the intravenous route. The skull is then illuminated for 5 minutes. The skin is then sutured. The low-molecular-weight heparins are dissolved in a saline solution (0.9% NaCl) and then, either 2 hours after the lesion, 0.5 mg/kg/5 ml of low-molecular-weight heparin is injected by the intravenous route and then 15 minutes after the lesion, 2 mg/kg/5 ml of low-molecular-weight heparin are injected by the subcutaneous route, or 6 hours after the lesion, 2 mg/kg/5 ml of low-molecular-weight heparin are injected by the subcutaneous route. The animals are returned to their cages. 24 hours after the lesion, the animals are decapitated and the brains are collected. Samples are collected at the site of the lesion and contralaterally to the lesion using a cork borer 6 mm in diameter. The volume of water is determined by the tissue wet weight/tissue dry weight ratio and the oedema expressed by the percentage of excess water on the lesioned sample compared with the sample from the contralateral hemisphere for each rat. The control animals receive physiological saline under the same conditions.

In this test, the low-molecular-weight heparins reduce the oedema by about 30% when the low-

molecular-weight heparin is injected 2 hours or 6 hours after the lesion.

Enoxaparin reduces the oedema by 33% in the 2 cases.

5 In the same test, but in which the low-molecular-weight heparins are injected 18 hours after the lesion (0.5 mg/kg/5 ml by the intravenous route and then 15 minutes later 2 mg/kg/5 ml by the subcutaneous route), the reduction in the oedema is still
10 significant since it is about 10 to 30% (enoxaparin 23% and nadroparin 14%).

These results demonstrate that low-molecular-weight heparins have a curative effect on oedema.

C - The effect of low-molecular-weight
15 heparins on cerebral oedema is also demonstrated in rats on oedema induced by a trauma according to the following technique: male Sprague-Dawley rats (Charles River France) weighing 280-300 g (12 for the control group and 12 for the treated group) are anaesthetized
20 with halothane (1.5%) in an N₂O/O₂ (70/30) mixture and placed in a stereotaxic frame. The epicranium is incised and a hole is made by means of a toothed drill at the level of the right parietal cortex (coordinates: 3.5 mm before, 6 mm above the interaural line). A
25 polyethylene tube with an internal diameter of 3 mm is placed on the dura mater, fixed in the cranial cavity with dental cement and connected to a solenoid valve (Danfoss Evsi 24v, 15W). The dura mater is kept intact. The valve is connected to a HPLC pump (Walters 590).

The system is filled with sterile water and when the pump has reached a pressure of 3.8 to 4 bar, the fluid impact of moderate severity (1.6-1.8 bar) is induced by a brief opening (20 ms) of the valve. The tube is then
5 withdrawn, the incision sutured and the animals are returned to their cage in a room heated to 26-28EC.

The low-molecular-weight heparins dissolved in a saline solution (0.9% NaCl) are administered in the following manner: 2 hours after the lesion:

10 0.5 mg/kg/5 ml IV bolus, 2 hours 15 minutes after the lesion: 2 mg/kg/5 ml SC, 6 hours after the lesion:
2 mg/kg/5 ml SC, 24 hours after the lesion:
2 mg/kg/5 ml SC and 30 hours after the lesion:
5 mg/kg/5 ml SC.

15 5 ml/kg of a saline solution (0.9% NaCl) are administered to the control group under the same conditions.

The animals are sacrificed 48 hours after the lesion. The cerebral oedema is evaluated according to
20 the wet weight/dry weight technique (24 hours at 100EC). The oedema, evaluated as the water content of the brain, is measured in the hippocampus and the cortex adjacent to the lesion site.

In this test, the low-molecular-weight
25 heparins reduce by at least 40% the oedema in the hippocampus and in the cortex adjacent to the lesion site.

Enoxaparin (LOVENOX7) reduces the oedema by 69% in the hippocampus and by 50% in the cortex adjacent to the lesion site.

The medicaments consist of a salt (preferably sodium or calcium) of a low-molecular-weight heparin in the form of a composition in which it is combined with any other pharmaceutically compatible product which may be inert or physiologically active. The medicaments according to the invention may be used by the intravenous, subcutaneous, oral, rectal, topical or pulmonary (inhalation) route.

Sterile compositions for intravenous or subcutaneous administration are generally aqueous solutions. These compositions may also contain adjuvants, in particular wetting, isotonizing, emulsifying, dispersing and stabilizing agents. The sterilization can be carried out in several ways, for example by aseptisizing filtration, by incorporating sterilizing agents into the composition, by irradiation. They may also be prepared in the form of sterile solid compositions which may be dissolved at the time of use in sterile water or any other injectable sterile medium.

As solid compositions for oral administration, there may be used tablets, pills, powders (gelatine capsules, cachets) or granules. In these compositions, the active ingredient is mixed with one or more inert diluents such as starch, cellulose, sucrose, lactose or silica, under an argon stream.

These compositions may also comprise substances other than diluents, for example one or more lubricants such as magnesium stearate or talc, an agent promoting oral absorption, a colorant, a coating (sugar-coated tablet) 5 or a glaze.

As liquid compositions for oral administration, there may be used pharmaceutically acceptable solutions, suspensions, emulsions, syrups and elixirs containing inert diluents such as water, 10 ethanol, glycerol, vegetable oils or paraffin oil.

These compositions may comprise substances other than diluents, for example wetting, sweetening, thickening, flavouring or stabilizing products.

The compositions for rectal administration 15 are suppositories or rectal capsules which contain, in addition to the active ingredient, excipients such as cocoa butter, semisynthetic glycerides or polyethylene glycols.

The compositions for topical administration 20 may be, for example, creams, lotions, collyria, collutoria, nasal drops or aerosols.

The doses depend on the desired effect, the duration of treatment and the route of administration used; they are generally between 0.2 mg and 4 mg per kg 25 per day by the subcutaneous route, that is to say 14 to 280 mg per day for an adult.

In general, the doctor will determine the appropriate dosage according to the age, weight and any other factors specific to the subject to be treated.

The present invention also relates to the method for the prevention or treatment of cerebral oedemas in humans comprising the administration of an effective quantity of a low-molecular-weight heparin.

CLAIMS

1. Use of a low-molecular-weight heparin for the preparation of a medicament for the prevention and treatment of cerebral oedemas.
2. Use according to claim 1, for which the low-molecular-weight heparin has an average molecular weight of between 1000 and 10,000 daltons.
3. Use according to claim 1, for which the low-molecular-weight heparin has an average molecular weight of between 1500 and 6000 daltons.
4. Use according to claim 1, for which the low-molecular-weight heparin has an average molecular weight of between 4000 and 5000 daltons.
5. Use according to one of claims 1 to 4, for which the low-molecular-weight heparin consists of oligosaccharides having a 2-O-sulpho-4-enopyranosuronic acid at one of their ends.
6. Use according to one of claims 1 to 5, for which the low-molecular-weight heparin is obtained by depolymerization of a heparin ester by means of a base.
7. Use according to one of claims 1 to 6, for which the low-molecular-weight heparin is enoxaparin (INN).
8. Use according to one of claims 1 to 4, for which the low-molecular-weight heparin is nadroparin (INN).

9. Use according to one of claims 1 to 4, for which the low-molecular-weight heparin is parnaparin (INN).

10. Use according to one of claims 1 to 4, for which the low-molecular-weight heparin is reviparin (INN).

11. Use according to one of claims 1 to 4, for which the low-molecular-weight heparin is dalteparin (INN).

12. Use according to one of claims 1 to 4, for which the low-molecular-weight heparin is tinzaparin (INN).

13. Use according to one of claims 1 to 4, for which the low-molecular-weight heparin is danaparoid (INN).

14. Use according to one of claims 1 to 7, for which the low-molecular-weight heparin is ardeparin (INN).

15. Use according to one of claims 1 to 7, for which the low-molecular-weight heparin is certoparin (INN).

16. Use according to one of claims 1 to 4, for which the low-molecular-weight heparin is CY222.

17. Use according to one of claims 1 to 4, for which the low-molecular-weight heparin is SR90107/ORG31540.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Info. onal Application No
PCT/FR 98/01035

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MARX P.: "Die Therapie des akuten ischämischen Insultes" HÄMOSTASEOLOGIE, vol. 17, no. 2, 1997, pages 86-91, XP002053397 see page 89, column 3, paragraph 2 - page 90, column 1, paragraph 2 ---	1
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 9506 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 95-042020 XP002053404 & RU 2 013 092 C (DAGESTAN MED INST) , 30 May 1994 see abstract ---	1-17
Y	FAREED ET AL.: "Comparative study on the in vitro and in vivo Activities of Seven Low-Molecular-Weight Heparins" HAEMOSTASIS, vol. 18, no. suppl. 3, 1988, pages 3-15, XP002053398 see figures 6-12 ---	1-17
Y	FUJII ET AL.: "Treatment for Delayed Brain Injury after Pituitary Irradiation" NEUROL. SURG., vol. 16, no. 3, 1988, pages 241-247, XP002053399 see abstract ---	1-17
Y	GREEN ET AL.: "Prevention of Thromboembolism after Spinal Cord Injury Using Low-Molecular-Weight Heparin" ANN. INTERN. MED., vol. 113, 1990, pages 571-574, XP002053400 see page 573, column 1, paragraph 2 ---	1-17
A	KAY ET AL.: "Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke" N. ENGL. J. MED., vol. 333, 1995, pages 1588-1593, XP002053401 see page 1592, column 1, paragraph 3 - column 2, paragraph 1 ---	1-17
A	DI STEFANO ET AL.: "Low molecular weight heparins for long-term therapy of peripheral vascular disease." CURR. THER. RES. CLIN. EXP., vol. 44, no. 1, 1988, pages 1-10, XP002053402 see the whole document ---	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/FR 98/01035

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/715

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BÈS ET AL.: "Stratégies thérapeutiques médicales de l'ischémie cérébrale aiguë de l'adulte." J. NEURORADIOLOG., vol. 20, no. 2, 1993, pages 102-120, XP002053395	1-4
Y	see page 115, paragraph 2 - page 116, paragraph 1	7-17
X	--- VAN GIJN J.: "Thrombolysis in Ischemic Stroke: Double or Quits?" CIRCULATION, vol. 93, no. 9, 1996, pages 1616-1617, XP002053396 see the whole document --- -/-	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 September 1998

Date of mailing of the international search report

23/09/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

A. Jakobs

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Application No
PCT/FR 98/01035

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>TZONOS ET AL.: "Die Wirkung von Proteinasen und Fibrinolyse-Inhibitoren auf das experimentelle Hirnödeme" Z. NEUROL., vol. 205, no. 1, 1973, pages 61-70, XP002053403 see the whole document</p>	1-17

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dom , Internationale No

PCT/FR 98/01035

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/715

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	BÈS ET AL.: "Stratégies thérapeutiques médicales de l'ischémie cérébrale aiguë de l'adulte." J. NEURORADIOLOG., vol. 20, no. 2, 1993, pages 102-120, XP002053395	1-4
Y	voir page 115, alinéa 2 - page 116, alinéa 1	7-17
X	--- VAN GIJN J.: "Thrombolysis in Ischemic Stroke: Double or Quits?" CIRCULATION, vol. 93, no. 9, 1996, pages 1616-1617, XP002053396 voir le document en entier --- -/--	1-4

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

16 septembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/09/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

A. Jakobs

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Don : internationale No

PCT/FR 98/01035

C.(auto) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	MARX P.: "Die Therapie des akuten ischämischen Insultes" HÄMOSTASEOLOGIE, vol. 17, no. 2, 1997, pages 86-91, XP002053397 voir page 89, colonne 3, alinéa 2 - page 90, colonne 1, alinéa 2	1
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 9506 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 95-042020 XP002053404 & RU 2 013 092 C (DAGESTAN MED INST) , 30 mai 1994 voir abrégé	1-17
Y	FAREED ET AL.: "Comparative study on the in vitro and in vivo Activities of Seven Low-Molecular-Weight Heparins" HAEMOSTASIS, vol. 18, no. suppl. 3, 1988, pages 3-15, XP002053398 voir figures 6-12	1-17
Y	FUJII ET AL.: "Treatment for Delayed Brain Injury after Pituitary Irradiation" NEUROL. SURG., vol. 16, no. 3, 1988, pages 241-247, XP002053399 voir abrégé	1-17
Y	GREEN ET AL.: "Prevention of Thromboembolism after Spinal Cord Injury Using Low-Molecular-Weight Heparin" ANN. INTERN. MED., vol. 113, 1990, pages 571-574, XP002053400 voir page 573, colonne 1, alinéa 2	1-17
A	KAY ET AL.: "Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke" N. ENGL. J. MED., vol. 333, 1995, pages 1588-1593, XP002053401 voir page 1592, colonne 1, alinéa 3 - colonne 2, alinéa 1	1-17
A	DI STEFANO ET AL.: "Low molecular weight heparins for long-term therapy of peripheral vascular disease." CURR. THER. RES. CLIN. EXP., vol. 44, no. 1, 1988, pages 1-10, XP002053402 voir le document en entier	1-17

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Don. o International No

PCT/FR 98/01035

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>TZONOS ET AL.: "Die Wirkung von Proteinase und Fibrinolyse-Inhibitoren auf das experimentelle Hirnödém"</p> <p>Z. NEUROL.,</p> <p>vol. 205, no. 1, 1973, pages 61-70,</p> <p>XP002053403</p> <p>voir le document en entier</p> <p>-----</p>	1-17